

University of Groningen

Wie het meet, mag het zeggen

Jong, G.J. de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Jong, G. J. D. (1996). *Wie het meet, mag het zeggen: analytische chemie*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

WIE HET MEET

MAG HET ZEGGEN

Analytische chemie: spin in het web
van het farmaceutisch onderzoek

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de analytische chemie en farmaceutische analyse
aan de Rijksuniversiteit Groningen
op dinsdag 19 november 1996

door

Dr. G.J. de Jong

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

Meten

In september j.l. organiseerde Studium Generale in Groningen een serie lezingen over het thema "Meten is weten". Dr. Rolf Muijlwijk van het Nederlands Meetinstituut sprak de eerste avond m.n. over het meten in de natuurwetenschappen en over internationale standaardisatie. Hij is auteur van het boek met de intrigerende titel: "Weet wat je meet" [1]. De fysicus Sullivan heeft daarover eens gezegd: "Het is veel gemakkelijker om metingen te doen dan om precies te weten wat je aan het meten bent". Op de tweede avond sprak oud-topsporter Prof. Harm Kuipers over meten in de sport en over de progressie in wereldrecords. De derde spreker was de psycholoog Prof. Pieter Drenth met als thema: "Het meten van intelligentie: Drijfzand of vaste grond?" Het ging hierbij over het bekende thema: "Kun je intelligentie meten en waarom willen we het meten?". Dit geeft al enigszins aan dat niet alles te meten is. Op de slotavond werd er onder leiding van een panel bestaande uit de avondvoorzitters gediscussieerd over het onderwerp: "Bestaat er weten (en wetenschap) zonder meten?". Als we alleen maar meten, wat komen we dan niet te weten? Een belangrijk probleem bij deze discussie was het ontbreken van goede definities van meten en weten. Prof. George Sawatzky, onze man van 4 miljoen, benadrukte in de UK, de universiteitskrant in Groningen, dat het meestal om de interpretatie van metingen gaat [2]. Er bestaan grenzen aan het meten en ook aan het weten, ook al proberen we bij de Rijksuniversiteit Groningen deze grenzen te verleggen, zoals dat in het motto van de universiteit wordt verwoord.

Meten speelt in elk geval in ons hele leven een belangrijke rol. We meten lengtes, gewichten, snelheden, temperaturen, etc. Als kind worden we hier al vroeg mee geconfronteerd. In eerste instantie is dat in vergelijkende zin, bijv. lang, langer, langst. Maar al snel leren we dat het bij meten om getalswaarden gaat en in het moderne basisonderwijs wordt dat met allerlei voorbeelden uit het dagelijks leven aanschouwelijk gemaakt. Meten geeft inzicht en maakt onzekerheid kleiner.

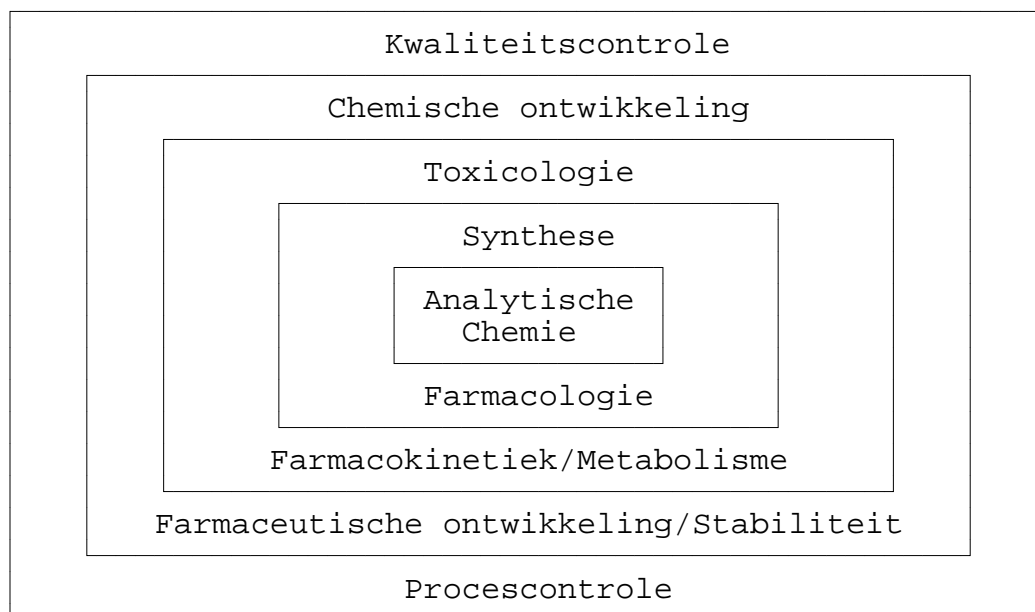
Chemici die gespecialiseerd zijn in het meten, het analyseren, zijn analytisch chemici. Analytische chemie, mijn vak, wordt daarom ook wel meetchemie of de wetenschap van de chemische metingen genoemd. In de analytische chemie bepalen we de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van mengsels en ontwikkelen we de hiervoor geschikte methoden. Vragen worden steeds complexer: we zijn echt op zoek naar spelden in een

hooiberg en we vinden ze nog ook. Voor de niet-ingewijden onder u geef ik even een voorbeeld. We kunnen tegenwoordig vaak minder dan 1 deel op een miljard delen bepalen, d.w.z. als we een gram van een stof oplossen in een groot zwembad van 50 x 10 x 2 m, kunnen we met moderne analysemethoden deze stof nog terugvinden, zelfs als er nog vele andere stoffen in veel grotere hoeveelheden in het water aanwezig zijn. In farmaceutisch onderzoek speelt analytische chemie een belangrijke rol, omdat bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voortdurend de vraag aan de orde is: wat zit er in en hoeveel zit er in? Hierbij kunt u bijv. denken aan tabletten, maar ook aan het bloed en de urine van de patiënt. Ik heb daarom als titel voor mijn oratie gekozen: WIE HET MEET MAG HET ZEGGEN. Analytische Chemie: Spin in het web van het farmaceutisch onderzoek.

Spin in het web

In onderstaande figuur heb ik geprobeerd de centrale rol van de analytische chemie in het farmaceutisch onderzoek weer te geven. Analytische chemie is de spin in het web van het onderzoek naar de structuur, de werking en de biologische beschikbaarheid van nieuwe potentiële geneesmiddelen. In eerste instantie worden vele nieuwe stoffen gemaakt en aan farmacologische testen onderworpen. Hierbij moet uiteraard onderzocht worden wat de structuur en de zuiverheid van deze stoffen is. Een belangrijke vraag is hierbij: hoe zuiver moet een stof in dit prille stadium zijn om een waargenomen effect met een grote zekerheid aan de hoofdcomponent te kunnen toeschrijven. Bij het onderzoek naar mogelijke toxische effecten is de samenstelling van de stof van groot belang en bij het volgen van de lotgevallen van een stof in het lichaam is analytische chemie niet weg te denken. Hoe verloopt de concentratie van de stof in het bloed en hoe wordt de stof omgezet (gemetaboliseerd)? In een verder stadium moet de juiste formulering (tablet, etc.) gezocht worden en moet de vrijgifte in het lichaam en de stabiliteit van het potentiële geneesmiddel worden onderzocht. Bij de optimalisering van de synthese die op productieschaal kan worden toegepast, gaat het voortdurend om de opbrengst van de reactiestappen en de gevormde bijproducten. Zeer weinig stoffen (ca. 1 op 10.000) halen de eindstreep maar als het geneesmiddel uiteindelijk op de markt komt en in de fabriek wordt geproduceerd, moet procescontrole en controle van de kwaliteit van het product steeds plaatsvinden.

Analytische Chemie: spin in het web van het farmaceutisch onderzoek



Een illustratie van dit laatste is de met diëthyleenglycol (koelvloeistof) verontreinigde hoestdrank, die kort geleden op Haïti tientallen kinderen het leven heeft gekost. De kwaliteitscontrole was ergens in het gehele traject van productie en verkoop onvoldoende geweest. De Amerikaanse Farmacopee zou een controle hebben voorgeschreven die deze verontreiniging in glycerine niet aan het licht bracht, terwijl bijv. een eenvoudige gaschromatografische analyse dit onmiddellijk zou hebben aangetoond. Volgens het boek "Chemistry in the marketplace" [3] veroorzaakte diëthyleenglycol als oplosmiddel (vloeibare formulering) van het geneesmiddel sulfanilamide in de Verenigde Staten al in 1937 de dood van 107 mensen. Deze tragedie leidde in 1938 tot de Food, Drug and Cosmetic Act, waarin eisen werden gesteld aan het veiligheidsonderzoek van geneesmiddelen.

Ik wil nu enkele nieuwe analytische mogelijkheden in het farmaceutisch onderzoek bespreken. Een deel van u zal dit niet helemaal of helemaal niet begrijpen. Dit kan helaas niet anders omdat ik aan mijn vakgenoten iets over mijn onderzoeksplannen moet vertellen zonder daarbij overigens voor hen in detail te treden.

High-throughput analyse

Eerst terug naar het begin van het farmaceutisch onderzoek: Een belangrijke nieuwe

ontwikkeling op het terrein van de organische synthese is de combinatoriële chemie, waarbij op een vaste drager zeer vele stoffen tegelijkertijd worden gemaakt. Dit vraagt om analytische methoden waarmee een betrouwbare analyse van de gevormde (tussen)producten kan worden uitgevoerd. Met krachtige massaspectrometrische (MS) technieken zoals matrix assisted laser desorption ionization (MALDI) en time-of-flight MS kan snel een beeld worden verkregen van stoffen die zich op een 'bead' bevinden [4]. Hierbij wordt de 'bead' direct overgebracht naar de MALDI target waar het analiet wordt losgemaakt. Voor 'high-throughput' synthese en screening en voor andere doeleinden is ook vaak 'high-throughput' analyse nodig is. Hierbij moet m.n. aan gekoppelde en geminiaturiseerde systemen worden gedacht. Bij gekoppelde systemen (we zouden ook kunnen spreken over combinatoriële analyse) wordt een hoge snelheid bereikt door de hoge mate van selectiviteit die kan worden verkregen. Bij miniaturisering gaat het vooral om de hoge scheidingsefficiëntie. Ik zal kort enkele voorbeelden bespreken.

Het eerste voorbeeld is de scheiding met behulp van capillaire elektroforese van het geneesmiddel ranitidine en zijn ontledingsproducten [5]. Met een capillair van slechts 27 cm waarover een spanning wordt gezet van 30 kV, kunnen zeer snelle (ca. 1 min) en efficiënte scheidingen worden uitgevoerd, omdat ook de veldsterkte omgekeerd evenredig met de lengte van het capillair toeneemt. Op deze wijze zijn ca. 10.000 schotels per seconde verkregen! In mijn eigen onderzoek wil ik ook veel aandacht besteden aan technieken en strategieën voor 'impurity (of purity, zuiverheids) profiling' van (potentiële) geneesmiddelen. De karakterisering van farmaca en hun formuleringen door het onderzoeken van de verontreinigingen is een belangrijk aspect tijdens de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Hierbij zal het ook een uitdaging zijn om biotechnologische en drug-targeting producten op de juiste wijze te karakteriseren.

Gedurende de laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de koppeling van scheidingstechnieken, waarbij in de eerste stap een voorscheiding plaatsvindt en waarbij vervolgens een of meer fracties naar de tweede stap worden getransporteerd. Elise Goosens, die op 16 december a.s. aan de Vrije Universiteit hoopt te promoveren, heeft zich in haar onderzoek bezig gehouden met de koppeling van reversed-phase vloeistofchromatografie (LC) en gaschromatografie (GC) [6]. Een van de resultaten is een systeem waarin LC, GC en MS in-lijn zijn gecombineerd. Een van de LC-fracties wordt geanalyseerd met GC-MS. De interfacing tussen LC en GC is kritisch en is met behulp van een speciale zgn. 'retention gap' gerealiseerd. Bovendien is in dit geval voor de verwijdering van zouten uit de mobiele fase een dialysemembraan in het systeem

opgenomen. Ik moet u de details op dit moment besparen. We hebben dit systeem toegepast voor de 'impurity profiling' van geneesmiddelen. Met de MS-detector kan direct identificatie van verontreinigingen plaatsvinden. Een dergelijk systeem is niet eenvoudig omdat de interfacing van de verschillende stappen ook steeds beperkingen geeft. Anderzijds wordt met dit systeem een extreme selectiviteit verkregen die o.a. in de bioanalyse zeer welkom is.

Een ander voorbeeld van een gekoppeld systeem demonstreert de mogelijkheden van de combinatie van gelpermeatie-chromatografie en capillaire elektroforese (CE) voor de scheiding van eiwitten in serum [7]. De eerste scheidingsstap is relatief lang in vergelijking met de tweede stap zodat voortdurend smalle chromatografie-fracties in de CE kunnen worden geïntroduceerd. De resultaten demonstreren dat beide technieken bijdragen aan de totale resolutie. Ik moet hierbij overigens aangeven dat ook CE alleen zeer geschikt is voor de scheiding en profilering van eiwitten en soortgelijke verbindingen.

Profilering en screening

Het centrale onderzoeksthema van de vakgroep Analytische Chemie en Toxicologie is nu analytisch-chemische profilering en screening waarbij het er om gaat snel een betrouwbaar beeld te krijgen van de kwalitatieve en semi-kwantitatieve samenstelling van monsters. De doelstelling van dit soort onderzoek is vaak niet eenvoudig te formuleren. In welke informatie zijn we geïnteresseerd en wat is het optimaliseringscriterium? In bepaalde gevallen moet ongericht worden gezocht en een combinatie van vensters (analysemethoden en -technieken) is doorgaans noodzakelijk. Hierbij zal in eerste instantie meestal gebruik worden gemaakt van universele technieken. Als echter gescreend moet worden op de aanwezigheid van een specifieke stof of groep stoffen, gaat selectiviteit een steeds belangrijkere rol spelen. Hierbij wil ik voor bioanalytische toepassingen de monstervoorbehandeling en de detectie benadrukken omdat deze stappen in de procedure vaak voor de 'tuning' van de selectiviteit kunnen zorgen.

Een nieuwe veelbelovende monstervoorbereidingstechniek is vaste-fase micro-extractie waarbij isolatie en concentrering van analieten uit een monster plaatsvinden m.b.v. een fiber waarop zich een dun laagje (5-100 μm) stationaire fase bevindt. We willen de mogelijkheden van deze techniek voor biologische monsters verkennen en de koppeling met diverse analysetechnieken trachten te realiseren. Bovendien moet een vergelijking plaatsvinden met de al veel langer bekende vaste-fase extractie. Op de fibers willen we zowel selectieve als niet-selectieve stationaire fasen brengen. Bij selectieve fasen kan aan

antilichamen en misschien wel aan receptoren worden gedacht. Stationaire fasen met zogenaamde moleculaire prints geven ook bijzondere mogelijkheden voor selectieve preconcentrerende. Hierbij wordt via copolimerisatie en verwijdering van het print-molecuul uit het polymere netwerk een voetafdruk van het betreffende molecuul gemaakt. Fibers met antilichamen en receptoren kunnen wellicht ook worden ingezet voor biologische screening en het identificeren van 'hits' als getest moet worden of er zich moleculen in de oplossing bevinden die een bepaalde interactie en dus activiteit geven. Verder lijken deze fibers zeer geschikt voor 'on-site' bemonstering, bijv. aan het bed van de patiënt.

Tandem massaspectrometrie biedt ons nu goede mogelijkheden om een echte scheidingsstap in bepaalde gevallen achterwege te laten. Alleen een eenvoudige monstervoorbewerking is vaak voldoende. Ik wil dit illustreren met het gebruik van MS-MS voor de diagnose van aangeboren stofwisselingsziekten, een project dat wij samen met Kindergeneeskunde (Academisch Ziekenhuis Groningen) en Dr. Andries Bruins als belangrijke spil zijn gestart. De methode is gebaseerd op de bepaling van profielen van acylcarnitines, een nieuwe klasse van ziekte-specifieke metabolieten, in bloedspots [8]. Extracten van deze spots worden na derivatisering van de acylcarnitines direct geïntroduceerd in de MS via electrospray ionisatie. De derivaten van acylcarnitines worden zeer selectief gedetecteerd met behulp van een 'parent ion' scan, waarbij alleen moleculen die in de tweede quadropool een bepaald fragment vormen, in beeld komen. Deze snelle en specifieke methode kan worden gebruikt voor screening van pasgeborenen. Een soortgelijke methode kan ook worden toegepast om profielen van aminozuren te verkrijgen. Wellicht kunnen we de bloedspots ook in-lijn derivatiseren en elueren naar de massaspectrometer. Dit is een mooi voorbeeld van 'high-throughput' analyse, waarbij de monstervoorbereiding nu toch weer de snelheidsbepalende stap is geworden.

Laser-geïnduceerde fluorescentie is met name voor capillaire electroforese zeer geschikt, zoals blijkt uit de profilering van heroïne-monsters [9]. Ik heb dit voorbeeld gekozen om de ontwikkelingen in de toxicologische analyse, al jaren het onderzoeksthema van mijn collega Prof. Rokus de Zeeuw, te laten zien. De detectielimiet kan ongeveer 500 keer verlaagd worden tot ca. 2 ng/ml ten opzichte van UV-detectie bij 260 nm. Met een diode-array detector kan voor ruwe heroïne met een lagere gevoeligheid een tuning van de selectiviteit plaatsvinden. Lasers voor detectie in de capillaire electroforese kunnen ook toegepast worden voor de bepaling van componenten in individuele cellen. Een recent gepubliceerd voorbeeld beschrijft de monitoring van het vrijkomen van serotonine uit mast-cellen [10]. De cel is direct in het capillair gebracht en het vrijkomen van serotonine

is in de tijd gevolgd. De detectielimiet voor serotonine met zijn eigen fluorescentie, d.w.z. zonder labelling, is ongeveer 10^{-18} mol. De detectie van enkele tientallen moleculen, o.a. gelabeld DNA, met behulp van laser-detectie is ook beschreven [11]. Het ontbreekt mij aan tijd om dit alles uitgebreid te bespreken maar deze systemen voor 'single cell' analyse en 'single molecule' detectie bieden ongekende mogelijkheden en het zou me niet verbazen als ik straks op de receptie al door een van mijn collega's hierover zal worden aangesproken. Ik wil nog wel even een belangrijke beperking van laser-detectie noemen. Lasers hebben het nadeel van een beperkte golflengtekeuze en derivatisering voor en na de scheiding moet de mogelijkheden vergroten. In dit kader moet ook mijn oude liefde de chemiluminescentie-detectie weer in beeld komen omdat het genereren van een snelle lichtpuls eenvoudig is en voordelig voor de piekverbreding. Het onderzoek naar chemische reacties die licht geven en daarmee zeer lage concentraties van o.a. geneesmiddelen in bloed aantonen, was tot nu toe een van de meest boeiende onderzoeksperioden in mijn leven. Daarom heeft de cartoon van Ignas Rood, destijds VU-student, die deze 'briljant werkende' detector in beeld brengt, mij altijd zeer aangesproken. Deze cartoon illustreert ook de combinatie van chemie, instrumentatie en een gefascineerde onderzoeker.

In de bovenstaande voorbeelden lijkt gekozen te worden voor de optimalisering van de afzonderlijke stappen in de analytische procedure. Ik wil deze indruk graag wegnemen, omdat een integrale benadering zowel bij de optimalisering als in de gekozen hardware steeds meer de voorkeur verdient. De juiste selectiviteit en gevoeligheid moeten door het totale systeem worden geleverd al kan een van de stappen daarbij een doorslaggevende rol spelen. Bovendien wordt monstervoorbereiding ook steeds meer geïntegreerd met de rest van het systeem. Dit leidt in vele gevallen tot gemakkelijk te automatiseren procedures. De inbreng van de instrumentenfirma's is hiervoor trouwens onontbeerlijk.

Chemometrie

Tegenwoordig worden in een korte tijd steeds meer analysegegevens verkregen en worden we er steeds meer mee geconfronteerd dat gegevens nog geen informatie zijn. Gegevens moeten worden geïnterpreteerd en worden omgezet in nuttige en bruikbare informatie. Chemometrische technieken, zoals die o.a. in de groep van mijn voorganger Prof. Durk Doornbos zijn ontwikkeld en onderzocht, zijn hierbij onmisbaar. Uit chromatogrammen en spectra moeten conclusies worden getrokken over veranderingen in de monstersamenstelling. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek naar aangeboren stofwisselingsziekten zoals ik dat eerder heb genoemd. Massa's en ratio's van massa's zijn

belangrijk voor de diagnose. Computerprogramma's kunnen op grond hiervan uitsluitend geven over de aanwezigheid van een bepaald ziektebeeld.

Ook bij de modellering en optimalisering van analysemethoden kunnen chemometrische technieken een belangrijke rol spelen. Neurale netwerken zijn veelbelovend voor de snelle en efficiënte optimalisering van analysemethoden zonder dat een empirisch of fysisch-chemisch model beschikbaar hoeft te zijn. Bovendien kunnen zij helpen bij de herkenning van pieken als de analysemethoden worden geoptimaliseerd of als enkele methoden naast elkaar worden gebruikt. De op dit terrein in mijn werkgroep aanwezige kennis zal worden ingezet voor de optimalisering van de methoden en interpretatie van gegevens in het kader van analytische profilering en screening.

Met de gegeven voorbeelden heb ik enkele belangrijke nieuwe ontwikkelingen binnen de analytische chemie en met name binnen mijn specialisme de scheidingsmethoden die van belang zijn voor het farmaceutisch en daaraan gerelateerde onderzoek willen aangeven. Het zijn ook illustraties van het door mij in Groningen reeds gestarte of binnenkort te starten onderzoek. Trouwens, scheidingsmethoden, u wel wel scheikunde: de kunde van het scheiden.

Klanten

Analytische chemie is wel gekarakteriseerd als de ogen en de oren van de Research & Development (12). Gelukkig beseffen vele farmaceutische onderzoekers dit, zoals ook mijn collega Prof. Dick Meijer, die zich bij een interview over zijn zoektocht naar een nieuw geneesmiddel tegen aids liet fotograferen voor een HPLC-apparaat. Ook de Russische botanicus Tswett die aan het begin van deze eeuw bij zijn onderzoek naar de samenstelling van kleurstoffen in planten de chromatografie uitvond, realiseerde zich dat technieken en methoden noodzakelijk waren om in zijn onderzoek vooruitgang te boeken:

"An essential condition for all fruitful research is to have at one's disposal a satisfactory technique. All scientific progress is progress in a method."

M.S. Tswett (1910)

In mijn Solvay-Duphar tijd gebruikten we als analytische afdeling wel eens de lijfspreuk: gokken is dokken, gissen is missen, maar meten is weten. Vandaar de titel van mijn verhaal: alleen wie het meet, mag het zeggen. Als we niet voldoende en niet goed genoeg meten, zijn de conclusies over zuiverheid, activiteit, kinetiek en stabiliteit van (potentiële) geneesmiddelen niet betrouwbaar. Niet-analytici zijn wel eens bang voor onze nieuwe

technieken, omdat zij meer zichtbaar maken en producten lijken daardoor onzuiverder te worden. Anderzijds moeten wij ons steeds realiseren dat bij elk analyseresultaat een bepaalde onzekerheid hoort, die we proberen te minimaliseren maar die er in principe altijd zal zijn en die we in onze boodschap moeten betrekken. Prof. Csaba Horvath, een van de grondleggers van de moderne vloeistofchromatografie en enkele weken geleden voorzitter van het PharmAnalysis-symposium in Londen, benadrukte bij die gelegenheid dat nieuwe scheidingsmethoden ons ook laten zien hoeveel we niet weten en dat registratie-autoriteiten ons zullen stimuleren en dwingen tot nieuwe ontwikkelingen in de farmaceutische analyse [13].

De rol van de analytische chemie betekent dat analytisch chemici zich ook actief moeten bewegen in het web en voortdurend alert moeten zijn op een mogelijke 'prooi'. Wij moeten open staan voor nieuwe vragen en problemen in het veld en zo nodig nieuwe technieken en methoden ontwikkelen. Wij moeten ook aan '(mogelijke) klanten' laten zien wat we kunnen en hoe we kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. We moeten zorgen dat onze nieuwe concepten, principes en strategieën worden toegepast en dat we een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van wetenschappelijke kennis, zoals dat enkele jaren geleden in een editorial van Analytical Chemistry werd verwoord:

"This editorial is to suggest that it is useful and appropriate to think about analytical chemistry in an expansive way. Its evolution has made it today the science of inventing and applying the concepts, principles, and instrumental strategies for measuring the characteristics of chemical systems and species."

R.W. Murray, Anal. Chem. 63 (1991) 271A

Uiteraard zijn we daarbij afhankelijk van degenen die onze kennis nodig hebben. Zij moeten ons niet als een loket beschouwen waar zij vandaag hun vraag kunnen inleveren en morgen het antwoord kunnen ophalen. We zijn probleem-oplossers en willen graag als een volwaardig lid van het team meedenken.

Academische analytische chemie moet zich kunnen en willen richten op nieuwe strategieën en technieken, maar bij de keuze daarvan, zeker in een omgeving zoals die van mij, moeten we oog hebben voor de behoeften van de andere disciplines. Vraagstellingen in algemene zin en modelstoffen kunnen komen uit de andere vakgroepen van Farmacie, het AZG, overheidsinstituten en industrieën. Vanaf de keuze van onze onderzoeksonderwerpen moeten we een goede balans weten te vinden tussen aandacht voor meer fundamentele aspecten en voor de toepassing van de ontwikkelde systemen. Juist de interacties tussen

deze twee aspecten van analytisch onderzoek zijn van groot belang en kunnen zeer stimulerend werken.

SON, GIDS en GUIDE

Ik ben verheugd dat in de vorig jaar verschenen beleidsnota van de Werkgemeenschap Analytische Chemie van de Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland (SON) [14] wordt benadrukt dat het goed zou zijn indien een of twee leerstoelen in Nederland de signatuur van een toepassingsgebied van de analytische chemie zouden krijgen en dat farmaceutische analyse daarvoor een goede keuze zou zijn. Dit betekent dat SON in principe bereid is projecten in deze richting te ondersteunen en ik wil graag deze handschoen oppakken. Ik zie het ook als een uitdaging om binnen SON en daarbuiten samen met de collega's aan de andere universiteiten te trachten het vak analytische chemie verder te ontwikkelen en het ook wetenschappelijk gezien de plaats te geven die het verdient.

Ook in de farmaceutische wereld wil ik graag proberen mijn plaats te vinden en analytische expertise in te brengen in projecten die gefinancierd worden door de stichting voor New Drug Research en andere subsidiegevers. Binnen het onderzoeksinstituut Groningen Institute for Drug Studies (GIDS) en de onderzoeksschool Groningen-Utrecht Institute for Drug Exploration (GUIDE) zie ik goede samenwerkings-mogelijkheden. Binnen Farmacie in Groningen zijn alle disciplines aanwezig die nodig zijn voor het ontwerp en de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel. Mijns inziens zullen we nog meer dan tot nu toe is gebeurd, moeten trachten om onze kennis te bundelen in gezamenlijke projecten. Dit kan tevens onze kansen op grote derde-geldstroomprojecten aanzienlijk vergroten. Binnen het AZG liggen eveneens interessante analytische vragen zoals ik u eerder al heb laten zien. Voor nieuwe analysetechnieken zoals capillaire elektroforese en capillaire electrochromatografie zijn belangrijke toepassingsgebieden aanwezig en ik wil graag helpen om in een goede samenwerking de toepasbaarheid te demonstreren. Binnen GIDS moeten ook mogelijkheden gecreëerd worden om dure apparatuur zoals massaspectrometers gezamenlijk te gebruiken. Verder is het van belang om binnen het instituut faciliteiten met de bijbehorende organisatiestructuur te scheppen die voldoen aan de kwaliteitsnormen van o.a. GLP. Dit is niet noodzakelijk voor een groot deel van het analytische onderzoek zoals dat in mijn eigen vakgroep wordt bedreven maar veel meer voor de diverse gebruikers van analysetechnieken, m.n. in het kader van

samenwerkingsprojecten met industrieën. Ik ben graag bereid mijn bijdrage hieraan te leveren en mijn know-how op het gebied van kwaliteitssystemen in te zetten om dergelijke faciliteiten van de grond te krijgen.

Ik wil kort ook nog iets zeggen over de topinstituten, waarvan de keuze nu in een beslissend stadium lijkt te zijn gekomen. Het Groningse voorstel voor bio-organische materialen was zeer kansrijk, maar lijkt voorlopig te futuristisch om voor erkenning in aanmerking te komen. Andere financieringsbronnen kunnen wellicht met succes worden aangeboord. Het Chemisch Weekblad schreef op 21 september j.l. "Nanotechnologen gaan materie manipuleren." [15]. Het farmaceutisch onderzoek loopt mee voorop als het gaat om het gebruik van moleculaire technieken voor productieprocessen. Het ligt daarom voor de hand dat ook Farmacie zich op een of andere manier probeert aan te sluiten bij dit initiatief, waardoor het geheel nog sterker wordt. Ook vele structuuranalytische vragen komen bij de moleculaire technologie aan de orde en vormen voor analytisch chemici een uitdagend onderzoeksterrein. Gelukkig staat in de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen het Facultair Expertisecentrum Massaspectrometrie met een belangrijke bijdrage van Farmacie nu in de steigers.

Onderwijs

Analytische chemie wordt binnen de farmacie-opleiding als kernvak gezien. Het vak wordt als onmisbaar beschouwd voor zowel apothekers als farmaceutische onderzoekers. Misschien zouden we al in de eerste fase van de opleiding meer onderscheid moeten maken tussen toekomstige apothekers en studenten die daar niet voor kiezen. Anderzijds moeten we ons realiseren dat ook afgestudeerden in andere studierichtingen zoals chemie in geheel verschillende werkkringen terecht kunnen komen, bijv. wetenschappelijk onderzoeker, leraar, verkoper. We mogen academische opleidingen niet als strikte beroepsopleidingen gaan zien, maar het aanleren van een wetenschappelijke denkwijze en het op een academische wijze kennismaken met de verschillende aspecten van een bepaald vakgebied moeten belangrijk blijven. Ik heb zowel in het bedrijfsleven als in het afgelopen jaar hier in Groningen geconstateerd dat farmacie een brede opleiding is en dat farmaceuten in multidisciplinaire verbanden, die steeds belangrijker worden, een essentiële rol kunnen spelen. Van specialisten in een bepaald vak wordt steeds meer verwacht dat ze grenzen oversteken en flexibel zijn in hun benadering van problemen.

Voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen moet de natuurwetenschappelijke basis in de opleiding voorop staan, omdat het om moleculen en hun interacties gaat.

Daarnaast moeten uiteraard ook de klinische aspecten en de patiënt aan bod komen. Ik heb al eerder aangegeven dat analytische chemie hierbij niet is weg te denken. Ik wil in mijn onderwijs graag vanuit mijn wetenschappelijke achtergrond en mijn praktijkervaring dit aan de studenten doorgeven. In eerste instantie moeten studenten (zeker ook toekomstige apothekers!) kennismaken met de analytische denkwijze: Wat is meten? Hoe zien gegevens er uit en hoe leidt dit tot bruikbare informatie? Wat kunnen en mogen we zeggen na een meting? De achtergronden van belangrijke meetprincipes en de omzetting van de principes in instrumenten zullen behandeld moeten worden. Ook in het praktisch onderwijs zullen zowel de theoretische aspecten als de toepasbaarheid aan de orde moeten komen. Daarbij moeten studenten geconfronteerd worden met de analytische vragen en oplossingen in de farmaceutische praktijk. Hoe komen we tot de keuze van een analysetechniek of een combinatie van technieken? Hoe verloopt een discussie met een klant (en dan bedoel ik in dit geval iemand die een analyseprobleem heeft)? We moeten er voor waken dat analytisch-chemische practica en wellicht ook die in andere vakken in de eerste jaren van de studie te kookboek-achtig worden. In dit verband is het toenemende studentenaantal in de farmacie niet alleen positief, maar baart het me ook wel eens zorgen. We moeten studenten blijven leren kritisch te zijn en na te denken over datgene wat ze tijdens een practicum doen.

Ik hoop dat dit alles zoals ik het hierboven heb geschetst een behoorlijk aantal studenten zo aanspreekt dat ze zich in de analytische chemie willen specialiseren, erin willen afstuderen en (voor een kleiner aantal) erin willen promoveren. Ik wil ze graag stimuleren en met ze van gedachten wisselen over de ontwikkeling en optimalisering van nieuwe analysetechnieken en hun toepasbaarheid. Ik ben er van overtuigd dat we dan samen wegen zullen vinden die ons beider hart sneller zullen doen kloppen en die op ons beiden een onuitwisbare indruk zullen maken. Het raken van de juiste snaar bij jonge mensen vind ik nog altijd een van de meest boeiende uitdagingen van onderwijs en onderzoek op een universiteit.

Dankwoord

Aan het einde van mijn rede wil ik graag nog enkele woorden van dank uitspreken. Allereerst wil ik het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen, de Raad van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen en de Afdelingscommissie Farmacie dank zeggen voor het in mij gestelde vertrouwen.

Mijn collega's binnen Farmacie ben ik erkentelijk voor de wijze waarop zij mij in hun midden hebben opgenomen. Dit geldt ook voor de medewerkers van de Vakgroep Analytische Chemie en Toxicologie. Ik heb met hun hulp in het afgelopen jaar het fundament voor mijn onderzoek kunnen leggen. Ook in het onderwijs is de kop er af en heb ik al enigszins mijn ideeën over het onderwijs in de analytische chemie in de praktijk kunnen brengen. Ruim een jaar na mijn indiensttreding is dit een goed moment om vast te stellen dat er vele goede contacten binnen de RUG en daarbuiten zijn gelegd waaruit een vruchtbare samenwerking kan groeien. Ik heb veel vertrouwen in de toekomst en wil nu graag de pas ingeslagen wegen verder gaan betreden en verkennen.

Enkele mensen wil ik speciaal noemen in verband met mijn wetenschappelijke vorming. Dr. Hans Haarsma heeft mij 25 jaar geleden via D-practicum en hoofdvakpracticum in Utrecht enthousiast gemaakt voor de analytische chemie. We hebben samen 's nachts gemeten omdat de experimenten het daglicht niet konden verdragen. Dat moest een spannend vak zijn! Prof. Udo Brinkman ken ik al bijna even lang, vanaf het moment dat ik voor mijn promotie-onderzoek op de Vrije Universiteit in Amsterdam terecht kwam. Hij is sindsdien een soort rode draad in mijn wetenschappelijke leven geworden. Soms dichtbij, dan weer wat verder weg, maar we deden altijd iets samen. Hij heeft een belangrijk stempel op me gedrukt en ik ben blij dat hij vanmiddag te gast mocht zijn in de bijeenkomst waarin ik ben geïnstalleerd als lid van de Senaat. Ik ben bevoorrecht dat ook Prof. Roland Frei, die helaas zo jong is overleden, mij in de jaren dat ik met hem heb samengewerkt, zijn visie op het onderzoek in de analytische chemie heeft meegegeven. Ook hij werd trouwens hoogleraar analytische chemie nadat hij in de farmaceutische industrie had gewerkt. Ik heb sterk het gevoel dat de periode direct na mijn promotie in de afdeling Analytisch Onderzoek van (Philips-)Duphar voor mijn loopbaan zeer belangrijk is geweest. Drs. Frans Spruit en Dr. Heinz Craenen boden me toen goede mogelijkheden om me als onderzoeker te ontplooiën en tevens daarbij in te spelen op de analytische problemen die op dat moment bij het bedrijf aan de orde waren.

Tenslotte wil ik u zeggen dat ik mijn ouders dankbaar ben voor de mogelijkheden die zij mij hebben geboden. Zij hebben me ook gestimuleerd om voor de carrière te kiezen die geleid heeft tot deze oratie. Ik ervaar nog dagelijks dat mijn wortels goed zijn. Het is heel bijzonder voor mij dat mijn moeder zich hier vandaag nog onder mijn gehoor mag bevinden. Nog enkele anderen in deze aula zijn mij zeer dierbaar. Zij hebben mij de afgelopen jaren veel warmte en aandacht gegeven. Ik hoop dat het leven met iemand voor wie zijn werk zo belangrijk is, toch de moeite waard is. Ik heb het ze door mijn keuze

voor Groningen niet gemakkelijk gemaakt. Ik hoop dat ze mijn ambities kunnen begrijpen en dat ze enigszins kunnen en willen meegenieten van dit leven.

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren, Ik dank u voor uw aandacht.
Ik heb gezegd.

Referenties

1. R. Muijlwijk, Weet wat je meet. Vertellingen over maten en gewichten, Aramith, Bloemendaal, 1995
2. R. Fransen, Meten is een kwestie van interpretatie, UK, 26 (4) (1996) 7.
3. B. Selinger, Chemistry in the Marketplace, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, London, 1991, p. 306
4. C.L. Brummel, J.C. Vickerman, S.A. Carr, M.E. Hemling, G.D. Roberts, W. Johnson, J. Weinstock, D. Gaitanopoulos, S.K. Benkovic and N. Winograd, Evaluation of mass spectrometric methods applicable to the direct analysis of non-peptide bead-bound combinatorial libraries, Anal. Chem., 68 (1995) 237-242
5. K.D. Altria, High-speed determination of drug related impurities by capillary electrophoresis employing commercial instrumentation, J. Chromatogr., 636 (1993) 125-132
6. E.C. Goosens, On-line coupling of liquid-liquid extraction and reversed-phase liquid chromatography with capillary gas chromatography, Proefschrift Vrije Universiteit, Amsterdam, 1996
7. A.V. Lemmo and J.W. Jorgenson, Two-dimensional protein separation by microcolumn size-exclusion chromatography-capillary zone electrophoresis, J. Chromatogr., 633 (1993) 213-220
8. M.S. Rashed, P.T. Ozand, M.P. Bucknall and D. Little, Diagnosis of inborn errors of metabolism from blood spots by acylcarnitines and amino acids profiling using automated electrospray tandem mass spectrometry, Pediatric Res., 38 (3) (1995) 324-331
9. I.S. Lurie, K.C. Chan, T.K. Spratley, J.F. Casale and H.J. Issaq, Separation and detection of acidic and neutral impurities in illicit heroin via capillary

- electrophoresis, *J. Chromatogr. B*, 669 (1995) 3-13
10. S.J. Lillard, E.S. Yeung and M.A. McCloskey, Monitoring exocytosis and release from individual mast cells by capillary electrophoresis with laser-induced native fluorescence detection, *Anal. Chem.*, 68 (1996) 2897-2904
 11. B.B. Haab and R.A. Mathies, Single molecule fluorescence burst detection of DNA fragments separated by capillary electrophoresis, *Anal. Chem.*, 67 (1995) 3253-3260
 12. T.M. Thorpe, Industrial analytical chemistry: The eyes, ears, and handmaiden to research and development, *J. Chem. Educ.*, 63 (1986) 237
 13. C. Horváth, Proceedings third PharmAnalysis Europe Conference, London, 1996, p. 1-1
 14. Bestuur Werkgemeenschap Analytische Chemie, Beleidsnota Werkgemeenschap Analytische Chemie 1996-2001, Amsterdam, 1995
 15. Nanotechnologen gaan materie manipuleren, *Chem. Weekbl.* 92 (38) (1996) 3